

VU Research Portal

Vaccins zijn voor mensen, niet voor de winst.....

van den Bosch, J.F.

2011

document version

Publisher's PDF, also known as Version of record

[Link to publication in VU Research Portal](#)

citation for published version (APA)

van den Bosch, J. F. (2011). *Vaccins zijn voor mensen, niet voor de winst.....* VU-DARE.

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal ?

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

E-mail address:

vuresearchportal.ub@vu.nl

VACCINS ZIJN VOOR MENSEN, NIET VOOR DE WINST.....

Mijnheer de rector, dames en heren,

Toen ik in 2009 voor het eerst het hoofdkantoor van Merck Vaccines in West Point PA bezocht viel mij bij binnenkomst in de aankomsthal direct een oude poster op met de woorden van de titel van deze oratie:

“VACCINES ARE FOR PEOPLE, NOT FOR PROFIT”

Deze tekst intrigeerde mij, omdat je zoiets niet zou verwachten bij één van de grootste farmaceutische bedrijven in de wereld en één van de marktleiders op het gebied van humane vaccins. Een dergelijke tekst verwacht je eerder op een zestiger jaren pamflet of op een spandoek tijdens protesten gericht tegen de farmaceutische industrie. Met een totale omzet van Merck in 2010 van 46 miljard \$ waarvan 3,5 miljard \$ voor vaccins (1), zou je toch tenminste kunnen vermoeden dat winst wel degelijk belangrijk is. Dus waar komt een dergelijke slogan vandaan.

In de eerste plaats moeten we ons realiseren dat farmaceutische bedrijven veelal starten vanuit wetenschappelijke doorbraken waarbij idealisme nog een relatief grote rol speelt. Een wetenschapper is meestal meer geïnteresseerd in het ontwikkelen van een farmaceutisch product (geneesmiddel of vaccin) en de ziekte die daarmee kan worden genezen of voorkómen, dan in de economische aspecten daarvan. Aangezien de farmaceutische industrie nog voor een groot deel gebaseerd is op Research & Development, kun je ook nog steeds iets van de passie van de wetenschappers terugvinden in de houding van de bedrijven, althans op papier. Uit studies blijkt dat extra niet-financiële beloningen voor wetenschappers, zoals zelfstandigheid, vrijheid van handelen, erkenning en mogelijkheid tot publicatie, tenminste zo effectief zijn als puur financiële beloningen (2). Dus vanuit dat perspectief is het wellicht niet vreemd dat idealistische slogans worden gebruikt door de farmaceutische industrie als een soort van rechtvaardiging. We zien ook dat de bevolking nogal afkeurend staat tegenover het verdienen aan medicijnen, oftewel het verdienen aan de ellende van anderen. Hoe reëel dit soort overwegingen zijn, wilde ik vandaag graag bespreken vanuit verschillende gezichtspunten.

DE AANSTELLING

Mijn opdracht aan de Vrije Universiteit betreft het verzorgen van onderwijs en onderzoek op het gebied van de “Internationale volksgezondheid en de farmaceutische industrie”. Daarmee bevinden we ons dus op het raakvlak tussen volksgezondheid en industrie, of zo u wilt het spanningsveld. Hiermee wordt tot uitdrukking gebracht dat het belangrijk wordt geacht om inzicht te geven en te verkrijgen in de interacties tussen de internationale volksgezondheid en de farmaceutische industrie. Ook dat zal ik vandaag aan een nadere beschouwing onderwerpen, met een focus op mijn eigen passie van vele jaren, de preventieve anti-infectie vaccins.

INTERNATIONALE VOLKSGEZONDHEID

Allereerst het begrip Internationale volksgezondheid. Er zijn vele definities voor “volksgezondheid” voorhanden, die voornamelijk neerkomen op “de wetenschap en praktijk van de bevordering van de gezondheid van de totale bevolking, bijvoorbeeld door middel van preventieve geneeskunde, gezondheidsopvoeding, controle van overdraagbare ziektes, toepassing van sanitaire maatregelen en het monitoren van milieu risico’s” (3). Deze activiteit wordt georganiseerd door overheid instanties, zoals in Nederland door de regionale Geneeskundige Diensten (de GGD’s) en het Rijks Instituut voor Volksgezondheid en Milieuhygiëne (RIVM) in Bilthoven. Hier vallen dus zeer diverse activiteiten onder zoals antirook campagnes, meten van blootstelling aan toxische agentia, en het Rijks Vaccinatie Programma (RVP). Voor “Internationale volksgezondheid” geldt hetzelfde maar dan op internationaal niveau door organisaties zoals de Wereld Gezondheids Organisatie (WHO), met speciale aandacht voor de armste landen en mensen. Een recentere benaming is “Global Health”, waardoor het transnationale en interdisciplinaire karakter beter wordt weergegeven (4). Nog iets verder gaat de betekenis van “One-Health” waarmee de interactie tussen mens- en diergezondheid wordt benadrukt.

We moeten ons voortdurend realiseren dat door de globalisering de wereld heel klein is geworden, en dat gezondheidsproblemen in arme landen directe gevolgen kunnen hebben voor de volksgezondheid in bijvoorbeeld Nederland. Op het gebied van de besmettelijke infectieziekten, wil ik u nu 3 voorbeelden geven.

SARS

Begin 2003 werd SARS (Severe Acute Respiratory Syndrome) herkend als een wereldwijde dreiging. De eerste SARS gevallen vonden plaats in november 2002 in China, en al in juli 2003 waren 8098 gevallen gemeld in 26 landen, met 774 doden (5). Door middel van gecoördineerde acties onder leiding van de WHO, is de verdere verspreiding tot staan gebracht en is de acute dreiging eind 2004 voorbij (6). Als meest waarschijnlijke bron van infectie met het SARS coronavirus wordt dier-mens transmissie via katachtigen genoemd (7), maar de exacte etiologie van SARS blijft nog onbewezen, dus onbekend. Wel is nogmaals duidelijk geworden dat infectieziekten zich even snel kunnen verplaatsen als dat mensen zich over de wereld verplaatsen, en dat is tegenwoordig door het veelvuldige vliegverkeer heel erg snel. Adequaat reageren door nationale en internationale gezondheids instanties wordt daarmee een ware uitdaging.

PANDEMISCHE GRIEP

In maart 2009 werden opeens veel ongebruikelijke gevallen van longontsteking waargenomen in ziekenhuizen in Mexico. Na een snelle en onstuitbare verspreiding naar vele landen binnen enkele maanden, werd reeds in juni 2009 door de WHO officieel verklaard dat het nieuwe type A/H1N1/2009 influenza virus pandemische status had bereikt. Doordat het betreffende virus relatief mild van aard was en door de wereldwijd getroffen maatregelen onder leiding van de WHO, kon op 10 augustus 2010 al door de Directeur-generaal van de WHO worden aangekondigd dat het post-pandemisch stadium was bereikt en deze pandemie dus voorbij was (8, 9). Op dat moment (augustus 2010) waren in 214 landen miljoenen bevestigde gevallen van pandemische H1N1(2009) gerapporteerd, inclusief meer dan 20.000 sterfgevallen (10).

CHIKUNGUNYA

Chikungunya is een ernstige door muggen overgedragen virus ziekte. De eerste waarneming van Chikungunya koorts heeft plaats in een dorp in Tanzania in 1952, waar een groot deel van de dorpsbevolking last krijgt van hoge koorts, ernstige gewrichtsklachten en hevige hoofdpijn. Het woord Chikungunya is een verwijzing in de lokale taal

naar de sterk gebogen houding van de patiënten, vanwege de ernstige poly-arthritis die een gevolg is van de infectie met dit virus. Sinds die tijd werden sporadisch uitbraken gezien in Afrika en Zuidoost Azië, die zelflimiterend waren dus beperkt in impact vanuit het oogpunt van volksgezondheid (11, 12).

Vanaf 2004 werden echter opeens zeer ernstige uitbraken gezien in Kenia en op eilanden ten oosten van Afrika, op de Comoren en op Réunion in de Indische Oceaan. Deze uitbraken kenmerkten zich door een zeer hoge morbiditeit en een zeer hoge infectie graad tot 70-80 % van de bevolking. Sinds die tijd is Chikungunya endemisch (= inheems) in grote delen van India en andere delen van Zuidoost Azië met frequente en ernstige uitbraken. De betrokken vectoren, de muggensoorten *Aedes aegypti* en de “tijgermug” *Aedes albopictus*, kunnen ook overleven in meer gematigde klimaten buiten de tropen, hetgeen de kans verhoogt op verdere verspreiding. Dit is precies wat gebeurde in 2007 in Noordoost Italië, waar Chikungunya virus zich kon vestigen en via besmette lokale tijgermuggen een 200-tal bewoners van 2 dorpen ernstige ziekte verschijnselen bezorgde. Gezien het toenemende verspreidingsgebied van met name de tijgermug naar gematigde gebieden als gevolg van de opwarming van de aarde en vanwege de toename van het verkeer met tropische gebieden, is te verwachten dat verdere verspreiding van het Chikungunya virus slechts een zaak van tijd is. Op dit moment zijn echter nog geen behandeling of vaccin tegen Chikungunya beschikbaar.

VACCINS

Na mijn studie Biologie in Groningen, heb ik aan de Medische Faculteit van de Vrije Universiteit mijn promotie onderzoek gedaan. Onderwerp van mijn promotieonderzoek was de pathogenese van bacteriële infectieziekten waarbij mijn vroege belangstelling voor vaccins werd gewekt. Begrip over de pathogenese van een bepaalde infectieziekte heeft logischerwijs tot gevolg een beter begrip over interventie en preventie mogelijkheden. Na omzwervingen naar de Erasmus Universiteit Rotterdam, het RIVM in Bilthoven en de Rijks Universiteit Limburg in Maastricht, ben ik ongeveer 25 jaar geleden overgestapt naar de farmaceutische industrie. In eerste instantie heb ik bij Intervet veterinaire vaccins ontwikkeld en ervaring opgedaan binnen een research georiënteerd veterinaire-farmaceutisch bedrijf. De afgelopen 7 jaar ben ik teruggekeerd naar de ontwikkeling van

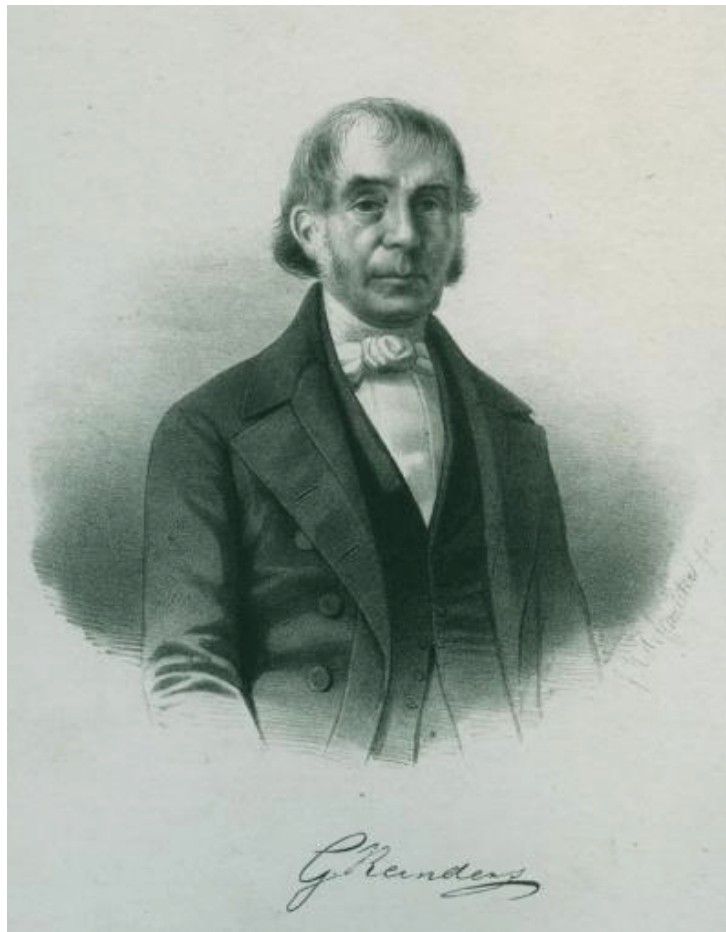
humane vaccins, eveneens in een industriële setting, bij het nieuwe biotech bedrijf Nobilon, net als Intervet in die dagen onderdeel van Organon BioSciences. Dus goed beschouwd ben ik een mooi voorbeeld van de One-Health benadering, met ervaring in zowel veterinaire als humane gezondheidszorg.

Voor de bestrijding van belangrijke infectieziekten in de wereld spelen de vaccins een cruciale rol. Algemeen wordt aanvaard dat vaccins de grootst mogelijke invloed hebben gehad en nog steeds hebben op het voorkómen van infectieziekten. Dit belang van vaccins voor de volksgezondheid wordt slechts overtroffen in belangrijkheid door de uitvinding van het toilet. Veel infectieziekten, vooral in het geval van virale en bacteriële infecties, hebben als gunstige bijwerking dat na herstel het individu afweer of immuniteit heeft opgebouwd tegen een her-infectie met hetzelfde agens. Bij vaccinatie wordt van dit fenomeen gebruik gemaakt. De meest effectieve definitie van vaccinatie is dan ook “het veilig nabootsen van een infectie, met zomin mogelijk nadelige gevolgen, maar met het positieve effect van het induceren van bescherming tegen een volgende besmetting met dezelfde ziekteverwekker”.

De oudste vorm van vaccinatie vinden we in het oude China omstreeks 1000 jaar na Christus in de vorm van de zogenaamde “varioliatie” als preventieve maatregel tegen de pokken. Bij varioliatie werden de pokken van milde pokken-slachtoffers gedroogd en bewerkt en vervolgens intranasaal (= via de neus) toegediend (13). Mensen die een dergelijke varioliatie hadden ondergaan hadden vervolgens een tenminste 100 keer grotere kans om een volgende pokken infectie te overleven. Parenterale varioliatie (= door middel van injectie) werd later in India en Noord Afrika toegepast en vanaf ongeveer 1700 in Europa. Begrijpelijkerwijs was varioliatie niet zonder gevaar omdat het virus niet volledig werd geïnactiveerd, en aldus bij 1-2% van de behandelde mensen sterfte veroorzaakte. Dit werd echter in die tijd acceptabel gevonden omdat de kans op sterfte vele malen groter was bij een natuurlijke besmetting met pokken. Wel was er duidelijk behoefte aan een betere methode om deze zeer ernstige ziekte te voorkómen. Maar voordat we nader ingaan op de verbeterde pokken vaccinaties, eerst een uitstapje naar de Diergeneeskunde.

GEERT REINDERS (1737-1815) EN DE RUNDERPEST

Geert Reinders werd geboren in 1737 in Bedum en was onder andere boer en veekoopman in de provincie Groningen ten tijde van veelvuldige uitbraken van de veepest, ook wel runderpest genoemd. Runderpest is een nu niet meer voorkomende virusziekte die grote schade toebracht aan de veestapel. Een dissertatie uit 1951 van de Rijksuniversiteit Groningen vermeldt het volgende over het “Leven en werken van Geert Reinders, de grondlegger van de immunologie” (14).



“Daar Reinders grote belangstelling had voor veeziekten in het algemeen, lag het voor de hand, dat hij deel zou nemen aan de pogingen om de veepest, toendertijd de meest gevreesde ziekte bij het rund, te bestrijden. In 1769 werd hij door de beroemde Groninger hoogleraar Petrus Camper uitgenodigd aanwezig te zijn bij proeven, welke ten doel hadden te onderzoeken of de veepest door middel van inenting zou kunnen worden bestreden. Toen de proefnemingen overal gestaakt waren, daar de onderzoekers teleurgesteld waren

over de uitslag, zette Reinders door en ondanks grote moeilijkheden slaagde hij er tenslotte in tot gunstige resultaten te komen.

Hij merkte op, dat kalveren, geboren uit koeien, die de ziekte doorstaan hadden, na de geboorte de ongevoeligheid ten aanzien van de ziekte hadden overgenomen, doch dat deze ongevoeligheid van tijdelijke aard was. Van deze feiten maakte hij gebruik door deze kalveren gedurende de periode, waarin ze nog slechts een geringe gevoeligheid ten aanzien van de ziekte vertoonden, met het veepestvirus te besmetten. Daarbij deed hij de ervaring op, dat deze enting, om een goede immuniteit te verkrijgen, herhaald moest worden.

Zo vond hij een bestrijdingswijze, die in tijden toen de veepest algemeen was en het overgrote deel van het rundvee eraan te gronde ging, gunstige resultaten afwierp. Toen de ziekte vrijwel uit het land verdwenen was, wogen de nadelen, die aan deze methode verbonden waren, zwaarder. Deze nadelen waren in de eerste plaats, dat als gevolg van de enting 10% van de kalveren verloren ging en in de tweede plaats, dat de geënte kalveren bronnen van nieuwe infecties konden vormen. Reinders onderschatte de bezwaren niet. Toen in het laatst van de 18de eeuw de veepest vrijwel uit het land verdwenen was, kwam op zijn voorstel een wet tot stand, waarbij de enting verboden werd op straffe van geseling en verbanning.

Vooraf door de publicaties van Camper is aan dit werk van Reinders in het buitenland bekendheid gegeven. Geert Reinders was de eerste, die uitgebreide immunologische proeven nam. Zijn belangrijkste publicaties dateren van 1774 en 1776. Hij moet worden beschouwd als de grondlegger van de immunologie.”

Samenvattend, Reinders toonde aan dat koeien die genezen waren na het doormaken van een runderpest infectie, kalveren voortbrachten die gedurende de eerste levensperiode immuun waren tegen deze ziekte. Hiermee ontdekte hij het fenomeen dat in de huidige immunologie bekend staat als maternale of passieve immuniteit.

Vervolgens toonde hij aan dat als de kalveren in deze beschermde periode werden besmet met virulent runderpestvirus, er meestal slechts lichte ziekteverschijnselen optraden en de dieren daarna beschermd bleken tegen latere infecties met runderpestvirus. Dit staat nu bekend als actieve immuniteit.

Tenslotte liet Reinders zien dat door de inenting van deze dieren met runderpestvirus enige malen met tussenpozen te herhalen, de mate van bescherming kon worden vergroot. De huidige term hiervoor is booster vaccinaties.

De publicaties in 1776 van Reinders over zijn succesvolle immunisatie proeven met runderpest, waren in de vorm van brieven aan onder andere de voornoemde hoogleraar Petrus Camper, die deze brieven vertaalde en doorstuurde aan de "Royal Society of London for the improvement of natural knowledge", de Britse academie van wetenschappen, waarbij Camper overigens "vergat" om daarbij de naam van Reinders te vermelden (15-17). Het lijkt zeer aannemelijk dat Edward Jenner, die algemeen beschouwd wordt als de grondlegger van de moderne vaccinologie, hierdoor kennis heeft genomen van het werk van Reinders en daar zijn voordeel mee heeft gedaan bij de latere vaccinatie experimenten tegen pokken, meer dan 20 jaar na de publicaties van Reinders/Camper.

EDWARD JENNER (1749-1823) EN DE KOEPOK VACCINATIE

Edward Jenner werd geboren in 1749 in Berkeley in Engeland (13, 18). Jenner kreeg een medische training in St. George's Hospital in Londen, en keerde vervolgens terug naar Berkeley om zich daar in 1772 als huisarts te vestigen. Jenner was geïntrigeerd door de toen algemeen heersende boerenwijsheid dat wie een milde koepokken infectie had doorgemaakt, vervolgens geen pokken meer krijgt. Koepokken is een virale infectie die bij koeien slechts blaasjes op de uiers veroorzaakt, en die milde infecties bij mensen kon veroorzaken na contact met besmette koeien.

Pokken, in het Engels "smallpox" genoemd, wordt veroorzaakt door het variola virus en was de meest gevreesde ziekte en de belangrijkste doodsoorzaak in Jenner's tijd in de 18de eeuw. Sterfte als gevolg van pokken was in de orde van 10% van de bevolking en verantwoordelijk voor 1 op de 3 gevallen van kindersterfte. Het variola virus komt via de luchtwegen het lichaam binnen en verspreidt zich via het bloed naar de interne organen. Vervolgens vermeerderd het virus zich in de huid en veroorzaakt ernstige uitslag, de "pokken".



In mei 1796 komt een lokale melkmeid, Sarah Nelmes, bij Jenner op spreekuur met een typische uitslag op haar hand waarvan Jenner constateert dat dit koepokken is, opgelopen van een van haar besmette koeien. Jenner realiseert zich dat hier een uitgelezen kans ligt om zijn theorie te testen dat koepokken iemand zou kunnen beschermen tegen een volgende ernstige pokken infectie. Als proefkonijn koos Jenner de 8 jarige zoon van zijn tuinman, James Phipps.

Op 14 mei 1796 maakte hij een paar krasjes op een arm van James en wreef daarin materiaal dat hij had afgenomen van een blaar op Sarah's hand. Een paar dagen later werd James in lichte mate ziek van de koepokken en herstelde snel. De volgende en meer dramatische stap was het testen of James tegen pokken beschermd was. Op 1 juli 1796, dus 6 weken na de enting met koepokken, besmette Jenner de jongen door middel van variolatie. Zoals Jenner verwachtte, maar toch ook zonder twijfel tot zijn grote opluchting, bleek James volledig beschermd tegen de pokken besmetting. Ook latere besmettingen en

herhalingen van het experiment op grotere schaal toonden hetzelfde resultaat, een volledige bescherming tegen pokken (13, 18).

Jenner noemde deze manier om immuniteit op te wekken “vaccinatie”, als afgeleide van het Latijnse *vacca*, wat koe betekent. Vaccinatie met koepokken werd in 1853 in Engeland verplicht. Opvallend is natuurlijk de ruim 50 jaar tussen de uitvinding door Jenner en de massale toepassing. Dit toont nog eens aan dat weerstand tegen medische doorbraken van alle tijden is, ook bij zo iets moois als vaccinatie (18).

DE ERADICATIE VAN POKKEN EN RUNDERPEST

In 1967 was pokken nog endemisch in 31 landen, met jaarlijks in totaal ongeveer 15 miljoen patiënten waarvan er 2 miljoen stierven. Op dat moment besloot de WHO om een intensieve campagne te starten om de pokken uit te roeien. Met behulp van onder andere vaccinatie met levend vaccinia virus werd dit doel in iets meer dan 10 jaar bereikt. Op 9 december 1979 tekende de betreffende WHO-commissie het document waarin de wereld vrij van pokken werd verklaard (13, 19, 20). Dit was daarmee de eerste infectieziekte die totaal werd uitgeroeid, de tweede was heel recent in 2010 en niet geheel toevallig de runderpest (17). Daarmee is het levenswerk van zowel Reinders als Jenner postuum afgerond door middel van de eradicatie van de infectieziekten waaraan zij werkten.

De runderpest resultaten van Reinders werden in het Engels gepubliceerd in 1776, terwijl Jenner begon met zijn koepokken vaccinatie experimenten in 1796, dus 20 jaar later. Om het bot te zeggen, Reinders experimenteerde met dieren, en Jenner vervolgens met mensen. Dit is daarmee tegelijkertijd een mooi voorbeeld van de One-Health gedachte vanwege wederzijdse interactie van humaan en veterinair wetenschappelijk onderzoek.

Tevens zou ik hier een lans willen breken voor een gepaste erkenning van het werk van Geert Reinders, waar het tot nu toe zowel nationaal als internationaal grotendeels aan heeft ontbroken. Naar analogie van het Jenner Instituut in Oxford, zou de oprichting van een Reinders Instituut voor Vaccin Onderzoek een prima invulling hiervan zijn.

Tabel 1. Infectieziekten die door middel van vaccinatie zijn te voorkómen (“Vaccine-preventable diseases”).

Virale infecties	Bacteriële infecties
Hepatitis A	Anthrax
Hepatitis B	Diphterie
Cervix carcinoom (HPV)	<i>Haemophilus influenzae</i> type b
Influenza	Lyme
Japanse encephalitis	Meningococcen
Mazelen	Kinkhoest
Bof	Pneumococcen
Polio	Tetanus
Rabies	Typhus
Rotavirus	Tuberculose (BCG)
Rodehond	Cholera
Herpes zoster	
Varicella (Chickenpox)	
Gele koorts	

Figuur 1.

Vaccins : 200 jaar van succesvolle ontwikkeling



Bron: <http://www.spmsd.nl/1078/Geschiedenis-van-vaccins.html>

DE HUIDIGE VACCINATIE PRAKTIJK

Het pokken vaccin op basis van het vaccinia virus is een zogenaamd levend viraal vaccin. Naast de levende verzwakte vaccins zijn er inmiddels vaccins ontwikkeld die geïnactiveerd zijn, of gezuiverde componenten bevatten. Vaccins zijn beschikbaar tegen zowel virale als bacteriële infectieziekten, maar helaas nog niet tegen belangrijke parasitaire infectieziekten zoals malaria. Sinds de ontdekking en de brede toepassing van het pokken vaccin in de 19de en 20ste eeuw zijn er veel verschillende vaccins ontwikkeld tegen veel verschillende infectieziekten. Tabel 1 geeft een overzicht van de door vaccins te voorkómen ziektes. Figuur 1 geeft de tijdlijn weer met de mijlpalen van 200 jaar succesvolle vaccinontwikkeling.

In Nederland is vaccinatie een instrument ter bevordering van de volksgezondheid door middel van het Rijks Vaccinatie Programma (RVP), waarin kinderen volgens een uitgebreid schema gratis worden gevaccineerd tegen de belangrijkste infectieziekten. Het huidige RVP is weergegeven in Tabel 2.

Tabel 2. *Rijks Vaccinatie Programma Nederland.*

Fase	Leeftijd	Injectie 1	Injectie 2
Fase 1	0 maanden	HepB*	
	2 maanden	DKTP-Hib**	Pneu
	3 maanden	DKTP-Hib**	Pneu
	4 maanden	DKTP-Hib**	Pneu
	11 maanden	DKTP-Hib**	Pneu
	14 maanden	BMR	MenC
Fase 2	4 jaar	DKTP	
Fase 3	9 jaar	DTP	BMR
Fase 4***	12 jaar	HPV	
		HPV (+/- 1 maand na 1ste HPV)	
		HPV (+/- 6 maanden na 1ste HPV)	

Bron: Centrum voor Infectieziekten Bestrijding (www.rivm.nl/cib/themas/rvp/)

Dergelijke programma's zijn actief in de meeste landen, maar afhankelijk van wat een land zich financieel kan en wil veroorloven. Vaccinatie programma's zijn uitermate effectief, zelfs in die mate dat veel van de klassieke infectieziekten haast niet meer voorkomen en daardoor vaak niet meer worden herkend. Waakzaamheid blijft echter geboden vanwege bestaande reservoirs van ziektekiemen in mens en/of dier en het opkomen van nieuwe varianten waartegen bestaande vaccins niet of minder bescherming bieden.

Het grote succes van vaccinatie heeft ook een keerzijde. Doordat de grote klassieke kinderziekten haast niet meer voorkomen in de westerse wereld, beseft een groot deel van de bevolking niet meer hoe ernstig de gevolgen van bijvoorbeeld polio, kinkhoest, meningitis of mazelen kunnen zijn. Mede daardoor heeft een kritische beweging kunnen ontstaan die een anti-vaccinatie geluid laat horen. Het risico hiervan is dat mensen in verwarring raken en hun kinderen niet meer volledig laten vaccineren, waardoor infectieziekten weer de kop kunnen opsteken met alle gevolgen van dien. Een goede communicatie tussen wetenschap en gezondheidszorg aan de ene kant en de bevolking aan de andere kant, is hier van wezenlijk belang.

MONDIALE VACCINATIE

Terwijl in de Westerse wereld de vaccinatiegraad enigszins onder druk staat vanwege discussie over nut en risico, doen organisaties zoals WHO en UNICEF hun uiterste best om de immunisatie-graad onder kinderen in arme landen drastisch te verhogen. De Verenigde Naties hebben in het jaar 2000 door middel van een 8-tal Millennium Development Goals (MDGs) heel concrete en meetbare doelen vastgesteld om extreme armoede in de wereld in alle facetten te bestrijden in de periode tot 2015. Drie van deze MDGs zijn direct gerelateerd aan de volksgezondheid, met name MDG4 (Verminder kindersterfte), MDG5 (Verbeter de maternale gezondheid) en MDG6 (Bestrijd HIV/AIDS, Malaria en andere ziektes) (21). In 2010 zijn tussentijds de volgende bemoedigende resultaten gemeld ten aanzien van de gezondheid gerelateerde doelen (22):

- Kindersterfte onder 5 jaar is verminderd met 30% sinds 1990 tot 8,8 miljoen in 2008;
- Ondergewicht bij kinderen onder 5 jaar is verminderd van 25% in 1990 tot 16% in 2010;
- Nieuwe HIV infecties zijn gedaald met 16% tussen 2001 en 2008;
- Besmetting met Tuberculose (TB) neemt af evenals sterfte onder HIV-negatieve TB gevallen;
- Mazelen vaccinatie is toegenomen van 94 miljoen in 1990 tot 107 miljoen in 2008, een toename in dekking van 73% naar 83%.
- Tegelijkertijd sterven echter nog steeds wereldwijd 3 miljoen kinderen per jaar aan diarree en longontsteking.

Een recent rapport in december 2010 van WHO en UNICEF aangaande de mondiale immunisatie-graad (23), geeft aan dat jaarlijks de sterfte van ongeveer 2,5 miljoen kinderen wordt voorkómen door middel van vaccinatie programma's waarin in toenemende mate wordt gevaccineerd tegen belangrijke kinderziekten. Anderzijds wordt geschat dat nog steeds ongeveer 1,7 miljoen kinderen per jaar sterven als gevolg van ziektes die simpel door vaccins zouden kunnen worden voorkomen ("Vaccine-Preventable Diseases"), oftewel 20% van alle gestorven kinderen onder 5 jaar. De toenemende vaccinatie graad in vele landen is zeer bemoedigend, maar er blijft ook nog veel te verbeteren (23, 24).

Daarnaast zijn er vele ziekten waar nog geen vaccin tegen bestaat, maar die wel een grote impact hebben op de volksgezondheid, zowel in de rijke maar vooral in de arme landen. Voorbeelden hiervan zijn weergegeven in Tabel 3.

Tabel 3. *Enkele van de belangrijkste infectieziekten waar geen (geschikt) vaccin tegen beschikbaar is (niet compleet) (25-27).*

Viraal	Bacterieel	Parasitair
HIV*	Tuberculose*	Malaria*
Hepatitis C*	<i>Chlamydia</i> *	Leishmaniasis*
RSV*	<i>Shigella</i> (dysenterie)*	Schistosomiasis*
Knokkelkoorts (Dengue)*	<i>E. coli</i> (enterotoxigene)*	<i>Entamoeba histolytica</i> *
Chikungunya*	<i>Staphylococcus aureus</i>	NTDs*
SARS*	NTDs*	
CMV		
Herpes simplex		
NTDs*		

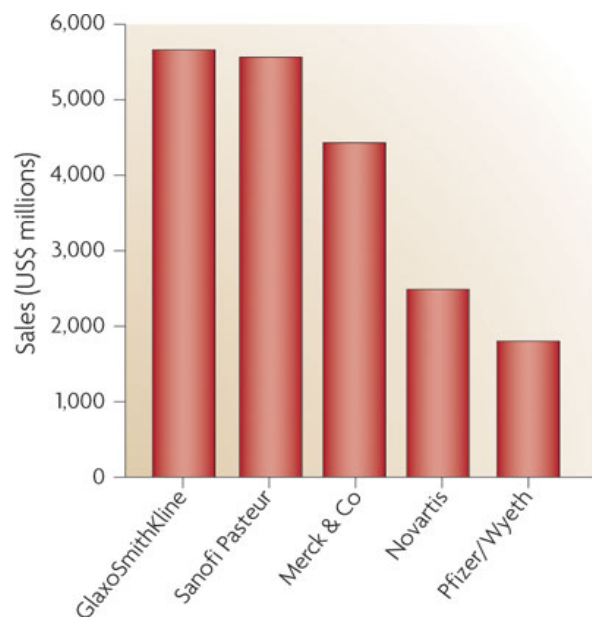
* Ook armoede-gerelateerde ziekten; NTDs, neglected tropical diseases

De reden dat tegen belangrijke infectieziekten uit Tabel 3 nog geen goede vaccins beschikbaar zijn, ligt gedeeltelijk aan de hoge moeilijkheidsgraad waarmee vaccin ontwikkeling in een aantal gevallen gepaard gaat. Zeker in het geval van vaccin ontwikkeling tegen HIV, Tuberculose en de parasitaire ziektes inclusief Malaria, is de huidige technische kennis duidelijk nog niet voldoende. Daarnaast speelt echter ook het wezen van de farmaceutische industrie een rol. Het is tenslotte de farmaceutische industrie die bepaalt welke vaccins ontwikkeld worden en op de markt worden gezet.

DE VACCIN INDUSTRIE

De humane vaccin markt is de laatste jaren sterk gegroeid van \$ 7,1 miljard in 2004 naar \$ 20 miljard in 2009 (28). De vaccin markt wordt overheerst door slechts 5 bedrijven die 80% van deze markt bezitten (Figuur 2). De groei is voor een groot deel gerealiseerd door de introductie van een aantal nieuwe blockbuster vaccins (Tabel 4) en de H1N1(2009) influenza pandemie.

Figuur 2. Vaccin verkopen in 2009 van de 5 grootste bedrijven (28).



Tabel 4. Verkoop van geselecteerde nieuwe vaccins (28).

Vaccine	Company	Indication	2009 reported sales (US\$ million)
Prevnar	Pfizer	Pneumococcal disease	1,826
Gardasil	Merck & Co	Human papilloma virus	1,667
Menactra	Sanofi Pasteur	<i>Neisseria meningitidis</i> serogroups A, C, Y and W-135	619
RotaTeq	Merck & Co	Rotavirus infection	563
Pentacel	Sanofi Pasteur	Diphtheria, tetanus, pertussis, poliomyelitis, invasive <i>Haemophilus influenzae</i> type b	507

Vaccins zijn dus een serieuze business en daardoor gelden alle gebruikelijke bedrijfsmatige regels. Zo worden bij de beslissing over de R&D portfolio en prioriteiten, o.a. de volgende criteria gehanteerd:

1. Medische behoefte (“unmet medical need”);
2. Technische haalbaarheid product;
3. Klinische ontwikkeling ;
4. Registreerbaarheid;
5. Portfolio strategie (passend bij bestaande producten);
6. Kosten (budget beperkingen);
7. Aantrekkelijkheid van de markt (economische haalbaarheid, concurrentie);
8. Risico analyse en “Probability of Success”.

Omdat een commercieel bedrijf uiteindelijk winst zal moeten maken, kun je hen niet kwalijk nemen dat economische motieven de doorslag geven. Een veel gebruikte methode hierbij is de zogenaamde “Net Present Value” (NPV). De NPV biedt een manier om te berekenen of de winstgevendheid van een project groter is dan de rente die dezelfde hoeveelheid te investeren geld op een spaarrekening zou opbrengen. Een zinvolle berekening is alleen mogelijk als redelijkerwijs is in te schatten hoe lang de ontwikkeling gaat duren, hoe duur de ontwikkeling zal zijn, wat de kostprijs van het uiteindelijke product zal bedragen, en hoeveel voor welke prijs verkocht kan worden. Allemaal heel erg lastig in te schatten als we beseffen dat een vaccin R&D project afhankelijk van de complexiteit van het vaccin tussen de 10 en 20 jaar kan vergen en tussen de 100 en 500 miljoen € zal kosten. Een relatief simpel nabootsen van een griep vaccin is natuurlijk veel sneller en goedkoper te doen dan het ontwikkelen van een volledig nieuw multi-component HPV vaccin.

Een NPV berekening voor dit soort doeleinden is dus vanwege de onzekerheden niet veel meer dan het hard rekenen met zeer zachte getallen. Een bedrijf wil echter toch iets van zekerheid hebben dat het dure geld goed geïnvesteerd wordt. Uit deze beschouwing moge ook duidelijk worden dat we ons weinig illusies hoeven te maken, een bepaald vaccin mag voor de mensen nog zo hard nodig zijn vanuit medische en volksgezondheids noodzaak, als het beoogde vaccin project niet winstgevend is zal het niet doorgaan. Hoe treurig ook vanuit een oogpunt van menselijkheid, dit verklaart voor een deel waarom bepaalde vaccins niet voorhanden zijn in arme landen terwijl er daar wel grote behoefte aan bestaat.

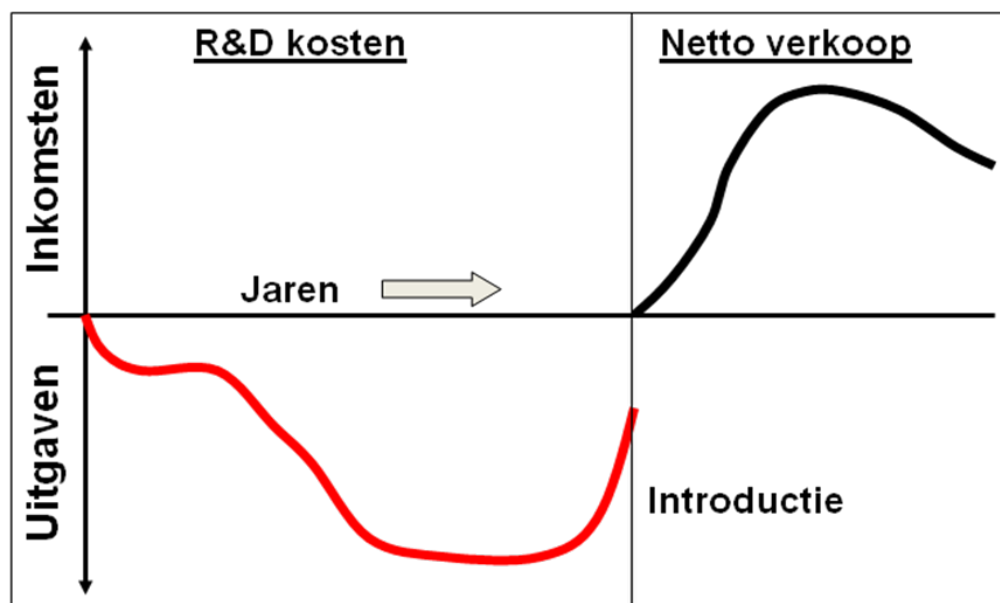
Op dit moment zijn er grofweg 2 manieren voorhanden om hier verandering in aan te brengen, door middel van Publiek Private Samenwerking (PPS), en door middel van “Access-to-Medicine” (ATM) initiatieven.

PUBLIEK PRIVATE SAMENWERKING

Zoals aangegeven in Figuur 3, gaan ook bij vaccin R&D projecten nog steeds de kosten voor de baat uit. Als de uitgaven fors hoger zijn dan de te verwachten inkomsten, zal geen commercieel project gestart worden. Als het echter lukt om de R&D kosten te verlagen is er een nieuwe situatie en zou het project wel interessant kunnen worden. Dit is precies wat er gebeurt in een PPS.

Hiertoe worden publieke fondsen ter beschikking gesteld door nationale of internationale overheden, of door charitatieve instellingen zoals de Bill & Melinda Gates Foundation, die het van belang vinden dat een bepaald product wel ontwikkeld wordt. Vanzelfsprekend dienen hier dan concrete inspanningsverplichtingen van de industrie tegenover te staan.

Figuur 3. *De financiële levensloop van een vaccin project.*



ACCESS TO MEDICINE

Een tweede methode om arme bevolkingen toch van de noodzakelijke medicijnen en vaccins te voorzien, is door middel van een Access To Medicine (ATM) beleid. De laatste jaren is het idee van Maatschappelijk Verantwoord Ondernemen voor bedrijven belangrijker geworden en krijgt daardoor toenemende aandacht van bevolking en investeerders. Het idee hierachter is dat commerciële

bedrijven geen eilanden kunnen zijn maar onderdeel uitmaken van de maatschappij. Jaarverslagen van grote ondernemingen bevatten de laatste jaren dan ook stevast een apart hoofdstuk waarin verantwoording wordt afgelegd van maatschappelijke activiteiten en initiatieven onder het hoofdstuk Corporate Social Responsibility.

In het geval van farmaceutische bedrijven moeten we ons realiseren dat zij een cruciale en unieke rol spelen in de gezondheidszorg. In toenemende mate zijn commerciële bedrijven de exclusieve eigenaar van geneesmiddelen en vaccins, maar ook van de bijbehorende productie processen en fabrieken, octrooien, registraties, markt autorisaties, distributie kanalen en verkoop organisaties. Met deze cruciale rol hebben de bedrijven ook een verantwoordelijkheid die verder gaat of zou moeten gaan dan hun eigen gewin. Vandaar dat farmaceutische bedrijven steeds meer oog lijken te krijgen voor het feit dat hun producten in veel gevallen te duur zijn voor patiënten in arme landen en komen in toenemende mate met programma's die er op gericht zijn om de toegang tot hun medicijnen in arme landen te verbeteren. Zonder twijfel speelt de druk uit de maatschappij en uit internationale organisaties als WHO en UNICEF, hierbij een grote rol.

Een zeer nuttige organisatie in dit verband is de Access To Medicine Foundation die hier vlakbij in Haarlem is opgericht en gevestigd. De ATM Foundation heeft tot doel om de arme mensen in ontwikkelingslanden beter toegang te verschaffen tot de benodigde geneesmiddelen door middel van het stimuleren van de farmaceutische industrie. Het belangrijkste initiatief van de Foundation is het uitgeven van een index waarin de grootste farmaceutische bedrijven worden geanalyseerd, gescoord en met elkaar vergeleken op hun werkelijke inspanningen. Na een eerste index in 2008, is recent een tweede index gepubliceerd in 2010 (29).

De ATM Foundation heeft een methode ontwikkeld om farmaceutische bedrijven op een transparante manier een rapportcijfer te geven ten aanzien van ATM beleid en praktijken op de gebieden:

1. Management
2. Openbare strategie
3. R&D
4. Prijzen, registratie en distributie
5. Octrooien en licenties
6. Capaciteit uitbreiding
7. Product donaties & filantropie

Uit de individuele scores wordt een lijst samengesteld met een volgorde van bedrijven op basis van hun concreet gerealiseerde praktijken. Het grote belang hiervan is duidelijk en heeft zich al bewezen, omdat de farmaceutische bedrijven er eer in leggen om hoog op deze lijst te eindigen. Op deze manier blijven het niet alleen mooie woorden maar kunnen de bedrijven er ook met getallen op worden aangesproken. Een zeer lovenswaardig en efficiënt initiatief.

Organisaties als UNICEF kopen kindervaccins groot in en zijn daardoor in staat relatief lage prijzen te bedingen (24). Bedrijven werken mee met differentiële prijsstelling afhankelijk van de armoede in bepaalde markten, waarschijnlijk mede op grond van het ATM beleid. In de Global Alliance for Vaccines and Immunization (GAVI) werken private industriële partners samen met publieke organisaties zoals UNICEF, WHO, Wereld Bank en Bill & Melinda Gates Foundation en NGO's, met als doel het stimuleren van duurzame vaccinatie programma's voor kinderen in arme landen (30). Mede hierdoor is het mogelijk om belangrijke voortgang te boeken in de uitbreiding van de kindervaccinatie in arme landen zoals al eerder gemeld. Daarnaast zijn verschillende organisaties actief bezig om productie van vaccins naar arme landen te brengen, en zijn er nieuwe industriële initiatieven in de opkomende markten die zeer goedkoop en toch kwalitatief goede vaccins kunnen produceren en distribueren (31, 32). In dit verband wilde ik u tot slot een voorbeeld geven van een technologie overdracht project waar ik zelf bij betrokken ben geweest, als voorbeeld van een zeer effectieve en duurzame methode om bredere toegang tot vaccins mogelijk te maken.

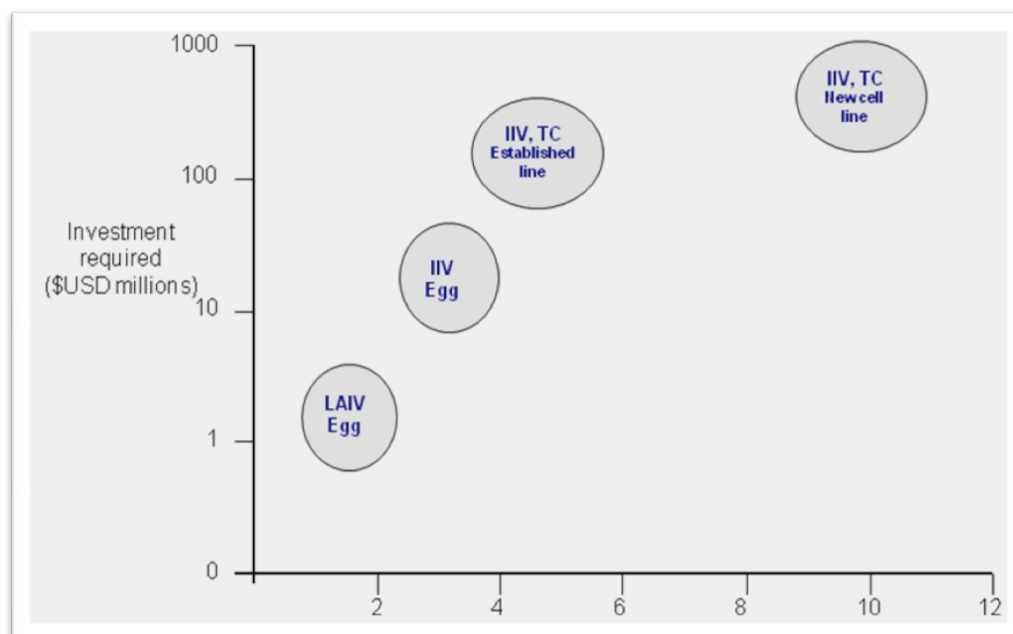
TECHNOLOGIE OVERDRACHT

Griep interventie bestaat uit 3 maatregelen, (i) snelle waarschuwing en inperking, (ii) antivirale therapie, en (iii) vaccinatie. Vooral vaccinatie wordt als de hoeksteen van de preventie beschouwd. In 2008 was de mondiale griepvaccin productie capaciteit echter slechts voldoende om een half miljard mensen binnen een half jaar te kunnen vaccineren, op een wereldbevolking van tenminste 6 miljard mensen. Daar komt nog bij dat bijna alle griepvaccin productie capaciteit in 2008 zich in Europa, Canada en Japan bevond. Een direct gevolg van deze situatie is natuurlijk dat de kans dat mensen uit arme

landen toegang tot een vaccin zouden krijgen, ongeveer gelijk aan nul was. Dit werd ook opgemerkt door de WHO die als antwoord daarop een Global Action Plan for Pandemic Influenza hebben opgesteld en daarna een Publiek Private Samenwerking hebben opgezet met als doel het vestigen van productie capaciteit in nieuwe markten door middel van technologie overdracht (33).

Het vaccin bedrijf Nobilon waar ik werkte in die tijd, had de rechten op een Russische technologie voor een levend verzwakt griepvaccin dat intranasaal met een spray werd toegediend. De WHO en andere partners hadden grote belangstelling voor juist dit vaccin vanwege de voordelen t.o.v. de klassieke geïnactiveerde griepvaccins. Het belangrijkste voordeel waren de snelheid en de lage kosten voor ontwikkeling en productie (Figuur 4).

Figuur 4. *Geschatte kosten in m\$ en tijd in jaren nodig voor de ontwikkeling van verschillende soorten griepvaccins (bron: WHO).*
(LAIV, levend vaccin; IIV, geïnactiveerd vaccin; TC, celkweek)



Vervolgens heeft Nobilon een gratis sublicentie gegeven aan de WHO, die daarmee het recht kreeg om verdere sublicenties te verlenen aan vaccin fabrikanten in ontwikkelingslanden, beperkt tot publieke markten. Uiteindelijk heeft de WHO in 2008 een bedrijfsplan goedgekeurd, een sublicentie gegeven en startkapitaal beschikbaar gesteld aan het Serum Institute India en de Government

Pharmaceutical Organisation in Thailand. Beide organisaties hebben vervolgens voortvarend de ontwikkeling ter hand genomen en productie capaciteit opgezet. Inmiddels is het levend pandemisch griepvaccin van Serum Instituut India geregistreerd en op de markt (34).

Een dergelijk “technology transfer” project is in mijn ogen een ideale manier om vaccins beschikbaar en betaalbaar te krijgen voor mensen in arme landen. Voorwaarden voor succes zijn natuurlijk dat de industrie indien nodig technologie beschikbaar wil stellen, en dat ook lokaal geïnvesteerd wordt in ontwikkeling en productie capaciteit. Juist het feit dat er op deze manier een lokale industrie wordt gestimuleerd en de mogelijkheid krijgt om winst te maken, biedt een garantie voor duurzaamheid. De winst werkt natuurlijk ook in landen in ontwikkeling als een stimulering om door te gaan en dus de veranderingen blijvend te laten zijn. Economische en gezondheids ontwikkeling gaan hand in hand.

Dus vaccins zijn inderdaad voor mensen, en ook voor dieren trouwens, maar zonder winst zouden er al snel geen vaccins meer beschikbaar zijn en zouden er geen vaccins meer ontwikkeld worden, ook niet voor de minderbedeelden in de zich ontwikkelende landen. Een zekere winst marge is dus zelfs nodig, maar natuurlijk met inachtneming van de economische maar ook van de sociale en de maatschappelijke belangen.



ATHENA INSTITUUT (35)

Mijn aanstelling is bij het Athena instituut, onderdeel van de Faculteit der Aard- en Levenswetenschappen. Het instituut bestaat uit 2 afdelingen. De Afdeling Biologie en Samenleving houdt zich bezig met de analyse van beslissingsprocessen over innovaties in de breedste zin, met als doel om effectieve strategieën te ontwikkelen voor het management van innovatie processen volgens maatschappelijke behoeften. De Afdeling Wetenschap en Communicatie houdt zich bezig met de ontwikkeling van kennis voor effectieve communicatie tussen wetenschap en maatschappij. De missie van het Athena Instituut is het ontwikkelen van een wetenschappelijke basis voor een open dialoog tussen wetenschap en maatschappij over complexe onderwerpen met betrekking tot de Aard- en Levenswetenschappen, met als doel een bijdrage te leveren aan een duurzame maatschappij. Een zeer breed aandachtsgebied, met als gemeenschappelijke factor het transdisciplinaire karakter met aandacht voor wetenschap, technologie, economie en maatschappij.

Het onderzoek richt zich op de multidisciplinaire interactie tussen wetenschap en maatschappij bij overgangprocessen in gezondheidszorg, landbouw en communicatie. Het internationale karakter wordt benadrukt door de veelvuldige betrokkenheid bij projecten in ontwikkelingslanden en contacten met internationale instanties.

Het onderwijs behelst het verzorgen van de 2-jarige Master opleiding "Management, Policy Analysis and Entrepreneurship", de Master differentiatie "International Public Health", de Master differentiatie "Wetenschaps communicatie", en verschillende Bachelor cursussen zoals "Innovatie wetenschappen" en "Infectieziekten en vaccinatie". Een zeer breed en boeiend gebied waarbinnen de interacties tussen de vele disciplines en actoren uitgebreid aan bod komen. Ik hoop in staat te zijn om mijn kennis en ervaring op het vlak van de interactie tussen internationale volkgezondheid en farmaceutische industrie, hierbij in te brengen en aan studenten over te dragen.

Mijn aanstelling betreft slechts een dag per week, dus de verwachtingen op het gebied van inbreng bij onderzoek moeten bescheiden zijn. Desalniettemin is het wel mijn bedoeling om een aantal projecten van de grond te krijgen zowel nationaal als internationaal. Zoals u al begrepen zult hebben uit mijn oratie, ligt mijn onderzoeksbelangstelling vooral op het gebied van vaccin innovaties in Nederland en in landen die in ontwikkeling zijn, met een speciale belangstelling voor technologie overdracht op een manier die blijvende toegang tot vaccinatie mogelijk maakt voor de minstbedeelden van deze wereld.

DANKWOORD

Tot slot wilde ik mijn dank uitspreken aan het College van Bestuur en de rector magnificus, evenals aan de Faculteit der Aard- en Levenswetenschappen en de decaan, voor mijn aanstelling en het daarmee in mij gestelde vertrouwen. Ik begrijp dat de industrie gevoelig ligt op een publieke instelling als een universiteit, die wil waken voor commerciële belangenverstrengeling. Dus de vele discussies die we op verschillende niveaus hierover hebben gehad heb ik nooit als hinderlijk of vervelend ervaren, maar juist als een mogelijkheid om te benadrukken dat de rol van de farmaceutische industrie in de (internationale) volksgezondheid te belangrijk is om niet op een evenwichtige, eerlijke en transparante manier aan de orde te stellen in onderwijs en onderzoek.

Mijn dank ook aan het bestuur van de Stichting Het Vrije Universiteitsfonds voor het beschikbaar stellen van deze leerstoel, die ik met grote inzet en veel plezier zal vullen.

Verder dank aan alle medewerkers en studenten van het Athena Instituut voor de samenwerking, met name de directeur Professor Joske Bunders, verdere collega's, stafleden en studenten.

Ik wil ook graag mijn industriële vrienden bedanken, met name mijn ex-collega's bij Intervet, Organon en Nobilon, waarmee ik vele jaren met veel plezier heb samengewerkt en het vak van binnenuit grondig heb geleerd. Het blijft zeer triest dat de overname van de vroegere Organon BioSciences bedrijven door "big pharma" schijnbaar moet leiden tot de gehele of gedeeltelijke sluiting en kapitaalvernietiging bij bloeiende Nederlandse bedrijven als Nobilon en Organon. Ook hier kunnen en moeten we dus weer van leren.

Tot slot mijn familie en vrienden. Werken is heerlijk, maar het is net als met vakantie. Het is heerlijk om te doen maar vooral in de wetenschap dat je daarna weer naar huis kunt. Het lijkt er soms niet op, maar werken moet een middel blijven. Iris, we hebben elkaar ooit op de VU ontmoet en wie had gedacht dat ik je na 30 jaar nog eens in deze mooie aula in het openbaar zou kunnen bedanken. Misschien had ik toch het orgel moeten huren. Je hebt het dus al meer dan 30 jaar met me uitgehouden ondanks alle afwezigheid en overige drukte die mijn werk en verdere bezigheden nu eenmaal vergt, mijn heel grote dank daarvoor. Ik ben schijnbaar niet echt de persoon om stil thuis te gaan zitten, maar ik hoop oprecht dat het lukt om meer tijd met elkaar te besteden. Tot slot mijn grote kinderen Oscar, Charlotte en Aletta, jullie dank ik simpelweg omdat jullie er zijn, jullie maken mijn leven mede waard om geleefd te worden. En het feit dat jullie vader nu professor is neemt niet weg dat jullie zelf verantwoordelijk zijn en blijven om iets moois van jullie eigen leven te maken, met optimaal gebruik van alle talenten en mogelijkheden en in goede traditie rekening houdend met de minderbedeelden in de wereld.

IK HEB GEZEGD.

REFERENTIES

1. 2010 Merck Annual Report; www.merck.com/investors/financials/
2. Challupsky AB. 2006. Incentive practices as viewed by scientists and managers of pharmaceutical laboratories. *Personnel Psychology* 17: 385-401.
3. Encyclopædia Britannica; www.britannica.com : Public Health.
4. Koplan JP et al. 2009. Towards a common definition of global health. *Lancet* 373: 1993-1995.
5. World Health Organization. Summary of probable SARS cases with onset of illness from 1 November 2002 to 31 July 2003 based on data as of 31 December 2003. www.int/csr/sars/country/table2004_04_21/en/
6. WHO guidelines for the global surveillance of SARS. Updated recommendations. October 2004. www.who.int/csr/resources/publications/WHO_CDS_CSR_ARO_2004_1
7. Martina BEE et al. 2003. Virology: SARS virus infection of cats and ferrets. *Nature* 425: 915.
8. Global Alert and Response. 10 August 2010 -- WHO Director-General Dr Margaret Chan announced that the H1N1 influenza virus has moved into the post-pandemic period. www.who.int/csr/disease/swineflu/en/
9. Briand, S. et al. 2011 in press. Challenges of global surveillance during an influenza pandemic. *Public Health*, doi:10.1016/j.puhe.2010.12.007
10. Global Alert and Response. 14 May 2010 – WHO. www.who.int/csr/don/2010_05_14/en/index.html
11. Powers AM. 2008. Epidemic emergence of Chikungunya virus: options for control of an enzootic virus. In: Scheld WM, Hammer SM and Hughes JM (Eds.). *Emerging Infections*. ASM Press; Washington, DC. Page 125-136.
12. Knols B. 2009. Tropenkoorts in Europa. In: *Mug*. Nieuw Amsterdam Uitgevers. Pagina 150-165.
13. Levine MM, Lagos R and Esparza J. 2010. Vaccines and vaccination in historical perspective. In: Levine M et al. (Ed.). *New generation vaccines*, 4th Edition. Informa Healthcare; New York and London. Page 1-11.
14. Bruins LH. 1951. *Leven en werken van Geert Reinders. De grondlegger van de immunologie*. Dissertatie; Rijksuniversiteit Groningen. <http://irs.ub.rug.nl/ppn/036165158>
15. Geert Reinders. Uit: [http://nl.wikipedia.org/wiki/Geert_Reinders_\(1737-1815\)](http://nl.wikipedia.org/wiki/Geert_Reinders_(1737-1815))
16. Horzinek MC. 1997. The birth of virology. *Antonie van Leeuwenhoek* 71: 15-20.
17. Horzinek MC. 2011. Rinderpest: the second viral disease eradicated. *Vet. Microbiol.* 149: 295-297.
18. Edward Jenner. Uit: www.jennermuseum.com
19. Behbehani AM. 1983. The smallpox story: life and death of an old disease. *Microbiol. Rev.* 47: 455-509.
20. Fenner F. 1993. Smallpox: emergence, global spread, and eradication. *Hist. Philos. Life Sci.* 15: 397-420.
21. United Nations Development Program; Millennium Development Goals. www.undp.org/mdg/basics.shtml

22. UN Millennium Development Goals; Reports.
www.un.org/millenniumgoals
23. Global Immunization Data. 2010.
www.who.int/immunization_monitoring/Global_Immunization_Data.pdf
24. Immunization Summary. A statistical reference containing data through 2009. The 2011 Edition. UNICEF and WHO.
www.childinfo.org/files/32775_UNICEF.pdf
25. Levine M et al. (Ed.). 2010. New generation vaccines, 4th Edition. Informa Healthcare; New York and London.
26. Kaufmann SHE and Lambert P-H (Eds.). 2005. The grand challenge for the future. Vaccines for poverty-related diseases from bench to field. Birkhauser Verlag; Basel, Boston & Berlin.
27. Hotez PJ. 2008. Forgotten people, forgotten diseases. The neglected tropical diseases and their impact on global health and development. ASM Press; Washington, DC.
28. Kresse H and Shah M. 2010. Strategic trends in the vaccine market. *Nature Reviews Drug Discovery* 9: 913-914.
29. Access to Medicine Index. June 2010. Access to Medicine Foundation & RiskMetrics Group. www.accesstomedicineindex.org/publication/access-medicine-index-2010-full-report.
30. Jacobs L. 2010. A paradigm for international cooperation: The GAVI alliance. In: Levine M et al. (Ed.). New generation vaccines, 4th Edition. Informa Healthcare; New York and London. Pages 101-106.
31. Batson A and Whitehead P. 2010. Vaccine economics: Assuring that vaccines are developed for and available in developing countries. In: Levine M et al. (Ed.). New generation vaccines, 4th Edition. Informa Healthcare; New York and London. Pages 66-78.
32. Jodar L and Clemens JD. 2005. New approaches towards development, production and use of developing-country market vaccines in developing countries. In: Kaufmann SHE and Lambert P-H (Eds.). The grand challenge for the future. Vaccines for poverty-related diseases from bench to field. Birkhauser Verlag; Basel, Boston & Berlin. Pages 55-73.
33. Global pandemic influenza action plan to increase vaccine supply: Progress report 2008. Initiative for Vaccine Research, WHO.
www.who.int/vaccine_research/Global_Pandemic_Influenza.pdf
34. Rudenko L, van den Bosch H, Kiseleva I, Mironov A, Naikhin A, Larionova N and Bushmenkov D. 2011 (in press). Live attenuated pandemic influenza vaccine: Clinical studies on A/17/California/2009/38 (H1N1) and licensing of the Russian-developed technology to WHO for pandemic influenza preparedness in developing countries. *Vaccine* (2011), doi:10.1016/j.vaccine.2011.04.122.
35. Athena Instituut, Faculteit der Aard- en Levenswetenschappen, Vrije Universiteit, Amsterdam. www.falw.vu.nl/nl/onderzoek/athena-institute/